

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-245391

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月14日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 H 17/075

C 0 7 H 17/075

A 6 1 K 31/70

A 6 1 K 31/70

審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願平9-47963

(22) 出願日 平成9年(1997) 3月3日

(71) 出願人 000002886

大日本インキ化学工業株式会社  
東京都板橋区坂下3丁目35番58号

(72) 発明者 高垣 秀次

千葉県佐倉市六崎826-18

(72) 発明者 中西 滋典

千葉県佐倉市大崎台3-18-9

(72) 発明者 青木 康夫

千葉県四街道市和良比772 グランリオE  
-201

(72) 発明者 木村 信之

千葉県佐倉市大崎台3-4-5-102

(74) 代理人 弁理士 高橋 勝利

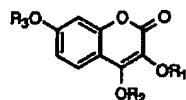
(54) 【発明の名称】 7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体を有効成分とする糖尿病治療剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明が解決しようとする課題は、毒性が低く、優れた治療作用を有する糖尿病治療剤を提供することにある。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

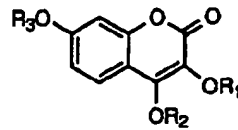


(但し、式中、R<sub>1</sub>は水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、R<sub>2</sub>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、R<sub>3</sub>はグルコシル基、マンノシル基、ガラクトシル基からなる群から選ばれる水酸基が保護された又は未保護のグリコシル基である。) で表される 7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(1)

(但し、式中、 $R_1$ は水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、 $R_2$ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、 $R_3$ はグルコシル基、マンノシル基、ガラクトシル基からなる群から選ばれる水酸基が保護された又は未保護のグリコシル基である。)で表される7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項2】  $R_1$ が水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、 $R_2$ が水素原子又はアラルキル基である請求項1に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項3】  $R_1$ が水素原子又はアシル基であり、 $R_2$ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である請求項1に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項4】  $R_1$ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基であり、 $R_2$ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基である請求項1に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項5】 アシル基がアルカノイル基であり、アラルキル基がベンジル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項6】  $R_1$ が炭素数1～12のアルキル基である請求項1、2、又は4に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項7】  $R_1$ が炭素数5～8のシクロアルキル基である請求項1、2、又は4に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項8】  $R_1$ が炭素数2～10のアルケニル基である請求項1、2、又は4に記載の7-グリコシロキシ

ベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項9】  $R_2$ が水素原子である請求項6～8のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項10】  $R_2$ が炭素数1～12のアルキル基である請求項1、3、又は4に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項11】  $R_2$ が炭素数5～8のシクロアルキル基である請求項1、3、又は4に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項12】  $R_2$ が炭素数2～10のアルケニル基である請求項1、3、又は4に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項13】  $R_1$ が水素原子である請求項10～12のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項14】  $R_3$ がグルコシル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項15】  $R_3$ がマンノシル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項16】  $R_3$ がガラクトシル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項17】  $R_3$ が未保護のグリコシル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【請求項18】  $R_3$ がアシル基又はアラルキル基で保護されたグリコシル基である請求項1～13のいずれか1項に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ベンゾピラン誘導体の7位水酸基と6炭糖誘導体とのグリコシル化反応により得られる7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体、又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より糖尿病治療剤としては、インシュリン、スルホニルウレア系化合物及びビグアナイド系化合物が知られている。しかしながら、インシュリンは経口投与が困難であり、スルホニルウレア系化合物は強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤かつ遷延性の低血糖を惹き起こすため問題となっており、またビグアナイド系化合物は重篤な乳酸アシドーシス及び低血糖を惹き起こすため現在ではほとんど用いられていない。

【0003】従って、糖尿病患者に対しては、食事療法及び運動療法を中心に治療がなされているのが現状である。一方、本発明者らは本発明化合物を包含する、種々のベンゾピラン誘導体並びにその生理学的に許容される塩が優れた抗アレルギー作用を有することを見出し（WO92/13852、US5428059）、更に本発明に関わる7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体並びにその生理学的に許容される塩が、優れた抗アレルギー作用を有することを報告している（US5580552）が、本発明に関わる7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体が糖尿病治療作用を有することは、従来全く知られていなかった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明が解決しようとする課題は、毒性が低く、優れた治療作用を有する糖尿病治療剤を提供することにある。

## 【0005】

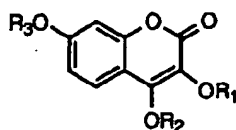
【課題を解決するための手段】本発明者らは、医薬品として更に有用な化合物を提供するため、WO92/13852号、US5428059号に記載したベンゾピラン誘導体の7位水酸基と6炭糖誘導体とのグリコシル体を多数合成し、それら化合物の糖尿病治療作用及び安全性を検討した結果、下記一般式（I）で表される7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体が極めて優れた糖尿病治療作用を有するとともに、その毒性が低いことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、

（1）一般式（I）

## 【0007】

【化2】



（1）

【0008】（但し、式中、R<sub>1</sub>は水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、R<sub>2</sub>は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、R<sub>3</sub>はグルコシル基、マンノシル基、ガラクトシ

ル基からなる群から選ばれる水酸基が保護された又は未保護のグリコシル基である。）で表される7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0009】（2） R<sub>1</sub>が水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基であり、R<sub>2</sub>が水素原子又はアラルキル基である（1）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0010】（3） R<sub>1</sub>が水素原子又はアシル基であり、R<sub>2</sub>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である（1）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0011】（4） R<sub>1</sub>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基であり、R<sub>2</sub>が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基である（1）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0012】（5） アシル基がアルカノイル基であり、アラルキル基がベンジル基である（1）～（3）のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0013】（6） R<sub>1</sub>が炭素数1～12のアルキル基である（1）、（2）、又は（4）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

（7） R<sub>1</sub>が炭素数5～8のシクロアルキル基である（1）、（2）、又は（4）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0014】（8） R<sub>1</sub>が炭素数2～10のアルケニル基である（1）、（2）、又は（4）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0015】（9） R<sub>2</sub>が水素原子である（6）～（8）のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0016】（10） R<sub>2</sub>が炭素数1～12のアルキル基である（1）、（3）、又は（4）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0017】（11） R<sub>2</sub>が炭素数5～8のシクロアルキル基である（1）、（3）、又は（4）に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0018】(12)  $R_2$ が炭素数2~10のアルケニル基である(1)、(3)、又は(4)に記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0019】(13)  $R_1$ が水素原子である(10)~(12)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0020】(14)  $R_3$ がグルコシル基である(1)~(13)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0021】(15)  $R_3$ がマンノシル基である(1)~(13)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0022】(16)  $R_3$ がガラクトシル基である(1)~(13)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0023】(17)  $R_3$ が未保護のグリコシル基である(1)~(13)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤、

【0024】(18)  $R_3$ がアシル基又はアラルキル基で保護されたグリコシル基である(1)~(13)のいずれか1つに記載の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする糖尿病治療剤である。

【0025】本発明の一般式(1)において、 $R_1$ は、水素原子、アシル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、又はアラルキル基である。アシル基の例としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基、あるいは置換基を有してもよいベンゾイル基(例、p-メトキシベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等)等のアロイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、等のアシル基が挙げられる。好ましくはアルカノイル基であり、特に好ましくはアセチル基である。

【0026】アルキル基の例としては、非環式のアルキル基であれば、鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~12、より好ましくは炭素数1~10のアルキル基が挙げられる。

【0027】シクロアルキル基としては、側鎖のないも

のでも枝分かれしているものでもよく、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等の無置換のシクロアルキル基、4-メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル等のアルキル置換体が挙げられる。好ましくは、環を構成する炭素数もしくは環を構成する炭素数と側鎖の炭素数の合計の炭素数が5~8のシクロアルキル基が挙げられる。特に好ましくは4-メチルシクロヘキシルが挙げられる。

【0028】アルケニル基の例としては、鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えば、ビニル基、プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノニル基、デセニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2~10、よりに好ましくは炭素数6~10のアルケニル基が挙げられる。

【0029】アラルキル基の例としては、水酸基の保護基として用いられるものとして、無置換のベンジル基、あるいは置換基を有するベンジル基(例、p-メトキシベンジル基、p-メチルベンジル基、p-クロロベンジル基、p-ニトロベンジル基等)等が挙げられる。好ましくは無置換のベンジル基が挙げられる。

【0030】また、一般式(1)において、 $R_2$ は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基又はアラルキル基である。アルキル基の例としては、鎖状でも枝分かれしたアルキル基でも良く、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1~12、より好ましくは炭素数1~10のアルキル基が挙げられる。

【0031】シクロアルキル基としては、側鎖のないものでも枝分かれしているものでもよく、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等の無置換のシクロアルキル基、4-メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル等アルキル置換体が挙げられる。好ましくは、環を構成する炭素数もしくは環を構成する炭素数と側鎖の炭素数の合計の炭素数が5~8のものが挙げられる。特に好ましくは4-メチルシクロヘキシルが挙げられる。

【0032】アルケニル基の例としては、鎖状でも枝分かれしたアルケニル基でも良く、例えば、ビニル基、プロペニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノニル基、デセニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ゲラニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数2~10、特に好ましくは炭素数6~10のアルケニル基が挙げられる。

【0033】アラルキル基の例としては、水酸基の保護基として用いられるものとして、無置換のベンジル基、あるいは置換基を有するベンジル基(例、p-メトキシ

ベンジル基、p-メチルベンジル基、p-クロロベンジル基、p-ニトロベンジル基等)等が挙げられる。好ましくは無置換のベンジル基が挙げられる。

【0034】また一般式(1)において、 $R_3$ で表されるグリコシル基としては、グルコシル基、マンノシル基、ガラクトシル基であり、これらグリコシル基の結合に関与しない水酸基の全部又は一部が保護基により保護されていても、されていなくてもどちらでもよい。一般に糖類には、D体、L体の立体異性体が知られているが、これらの異性体も本発明の中に含まれる。グリコシル基の原料となる6炭糖誘導体は、グルコース、マンノース、ガラクトースであり、これらの水酸基の全部又は一部が保護基により保護されていても、されていなくても良いが、未保護のグリコシル基がより好ましい。

【0035】本発明化合物である7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体は、ベンゾピラン誘導体の7位にこれら6炭糖誘導体とがグリコシド結合した化合物であり、このグリコシド結合は、結合様式において、 $\alpha$ 結合型、 $\beta$ 結合型の2種類があるが、本発明の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体は、いずれでも良く、両方の結合様式を含むものである。

【0036】保護基により保護されたグリコシル基については、保護基の種類として一般に糖類の保護基として用いられるものを挙げることが出来、例えばアシル基、アラルキル基等が好適である。ここでアシル基の例としては、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基等で表されるアルカノイル基、ベンゾイル基、あるいは置換基を有するベンゾイル基(例、p-メトキシベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等)等のアロイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくはアルカノイル基である。

【0037】アラルキル基の例としては、ベンジル基、あるいは置換基を有するベンジル基(例、p-メトキシベンジル基、p-メチルベンジル基、p-クロロベンジル基、p-ニトロベンジル基等)等が挙げられる。好ましい保護基としてはベンジル基、アセチル基が挙げられ、特に好ましい保護基としてはアセチル基が挙げられ

る。

【0038】好ましいグリコシル基は $R_1$ 、 $R_2$ の置換基の種類によって異なるが、ガラクトース、グルコース、マンノースの順で好ましい。また、保護されているのもよりも、未保護のグリコシル基のほうがより好ましい。一般式(1)において、抗糖尿病活性の点から、好ましい化合物としては、 $R_1$ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基であり、 $R_2$ が水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、又はアルケニル基であり、 $R_3$ はグルコシル基、ガラクトシル基、マンノシル基である化合物が挙げられ、

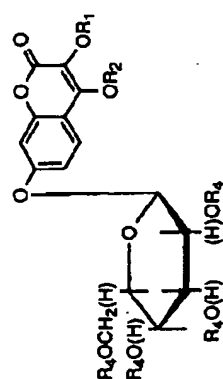
【0039】より好ましくは、 $R_1$ が水素原子、アルキル基、又はアルケニル基であり、 $R_2$ が水素原子、アルキル基、又はアルケニル基であり、 $R_3$ はグルコシル基、ガラクトシル基、マンノシル基である化合物が挙げられ、特に好ましくは、 $R_1$ が水素原子であり、 $R_2$ がアルキル基であり、 $R_3$ がグルコシル基である化合物、 $R_1$ がアルキル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、 $R_3$ がグルコシル基である化合物、 $R_1$ が水素原子であり、 $R_2$ がアルケニル基であり、 $R_3$ がグルコシル基である化合物、 $R_1$ がアルケニル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、 $R_3$ がグルコシル基である化合物、

【0040】 $R_1$ が水素原子であり、 $R_2$ がアルキル基であり、 $R_3$ がガラクトシル基である化合物、 $R_1$ がアルキル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、 $R_3$ がガラクトシル基である化合物、 $R_1$ が水素原子であり、 $R_2$ がアルケニル基であり、 $R_3$ がガラクトシル基である化合物、 $R_1$ がアルケニル基であり、 $R_2$ が水素原子であり、 $R_3$ がガラクトシル基である化合物である。

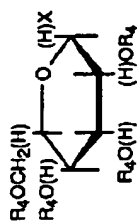
【0041】次に、本発明における7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体の製造方法の概略を説明する。本発明における一般式(1)で表される7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体は、例えば以下に示す(化3)の反応経路に従って製造することができる(但し、式中の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は前記と同じ意義を表し、 $R_4$ は6炭糖誘導体の水酸基の保護基として、アシル基、或いは、アラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す)。

【0042】

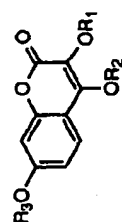
【化3】



第一工程

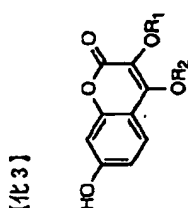


(2)



(1)

第二工程



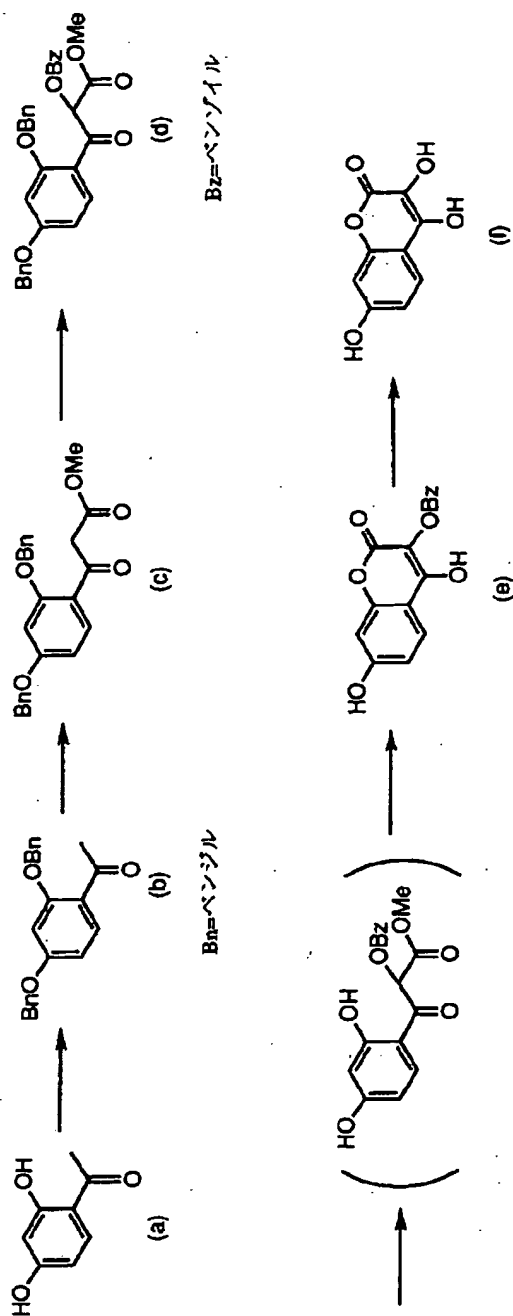
(1)

【0043】まず、第一工程として、本発明者らによる先きの出願（WO92/13852、US5428059）における、7-ヒドロキシベンゾピラン誘導体（1）と、一般式（2）で表されるハロゲン化6炭糖誘導体とのグリコシル化反応を行なう。これらのハロゲン化6炭糖誘導体は、公知の方法（例えばL. J. Haynes, F. H. Newth, Adv. Carbohydr. Chem., 10, 207 (1955), W. Korytny k, J. A. Mills, J. Chem. Soc., 1959, 636）により調製することが出来る。

【0044】また、ここで用いられる原料のベンゾピラン誘導体（1）は、本発明者らによるWO92/13852号、US5428059号に詳述された製造方法によって得ることができる。その概略を、以下の（化4）の反応経路に従って説明する。

【0045】

【化4】



【0046】まず、2,4-ジヒドロキシアセトフェノン (a) のヒドロキシル基をベンジル基で保護し (b) とする。次に炭酸ジメチルにより増炭反応を行いケトエステル体 (c) とし、更に過酸化ベンゾイルと反応させ (d) とする。ここでヒドロキシル基の保護基として用いているベンジル基を水素化分解により脱保護し、酸で処理する事によりベンゾイルオキシ体 (e) となる。このベンゾイルオキシ体 (e) を、非水系で金属アルコキシドを用いる事によりベンゾイル基の脱離を行い、ベンゾピラン誘導体 (f) が得られる。

【0047】また、 $R_1$  のアシル基として、ベンゾイル基以外のベンゾピラン誘導体 (1) を合成するために

は、ベンゾピラン誘導体 (f) の3位及び7位水酸基のアシル化を行った後、7位アシル基の選択的な脱離により目的とする7-ヒドロキシ体が得られる。

【0048】4位がアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アラルキル基で置換されているものを合成するためには、上記反応にて得られたベンゾピラン誘導体 (f) の3位及び7位の水酸基をアシル基により保護した化合物について、4位水酸基のアルキル化、シクロアルキル化、アルケニル化、アラルキル化反応を行えばよい。

【0049】更に3位がアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アラルキル基で置換されているものを合成するためには、3位アシル基の選択的脱離により、3位水酸基のアルキル化、シクロアルキル化、アルケニル化、アラルキル化反応を行えばよい。このように適宜置換基を導入することによりベンゾピラン誘導体 (1) を得ることが出来る。

【0050】こうして、得られたベンゾピラン誘導体 (1) と6炭糖糖誘導体 (2) を用いて、公知のケーニヒークノール法 (Koenigs-Knorr法) により7位水酸基をグリコシル化する。このグリコシル化反応では、反応を促進させる物質として、銀塩を用いた公知のケーニヒークノール法 (Koenigs-Knorr法) にて行う事が出来るが、銀塩としては酸化銀、炭酸銀等の銀類が好ましい。

【0051】この反応においては、有機溶媒を反応溶媒として用いるが、好ましい溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒が好適である。反応が行われる温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$  であるが、好ましくは、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$  である。また、反応時間は、通常1～30時間である。こうして、一般式 (3) の7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体 (1) が得られる。

【0052】更に、グリコシル基の水酸基が未保護の化合物を合成する場合は、第2工程として、6炭糖部位の脱ベンジル化、あるいは脱アシル化反応による脱保護反応を行なうが、これは通常の脱ベンジル化あるいは脱アシル化反応により行なわれる。即ち、脱ベンジル化の場合には、水素ガス雰囲気下における金属触媒を用いた水素化分解反応により行なわれる。

【0053】用いられる金属触媒としては、パラジウム、白金、プラチナ等の触媒を挙げることが出来るが、触媒量は、一般式 (3) で表される化合物に対して、1～10重量%用いれば良い。水素ガスの気圧は、加圧下で行なうことも出来るが、常圧でも反応は進行する。

【0054】反応には、通常溶媒を用いるが、用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエー

テル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等の酢酸エステル系溶媒が好ましい。反応は、 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ で進行するが、好ましい温度としては、 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ を挙げることが出来る。反応は、通常1～5時間で終了する。

【0055】脱アシル化反応については、脱アシル化剤として、塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化物、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド等のアルコラート系塩基と反応させることにより行なうことができる。

【0056】ここで用いる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒等が好適である。反応温度は、用いる反応試薬、反応溶媒によって異なり、 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好適であるが、更に好ましくは、 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。また、反応時間は、通常1～5時間である。

【0057】こうして得られる本発明に関わる7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体の具体例としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。3,4-ジヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物1)、3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物2)、3-ベンゾイルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物3)。

【0058】3-アロビオニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物4)、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物5)、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物6)、3-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物7)、3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物8)、3-ヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物9)、3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物10)。

【0059】3-デカニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物11)、3-ウンデカニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物12)、3-シクロヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベン

ゾピラン-2-オン(化合物13)、3-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物14)、3-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物15)。

【0060】3-(3-ヘキセニルオキシ)-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物16)、3-ゲラニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物17)、3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物18)、3-(p-メトキシベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-7-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物19)、3,4-ジヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物20)、3-メトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物21)。

【0061】3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物22)、3-ベンゾイルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物23)、3-アロビオニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物24)、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物25)、3-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物26)、3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物27)。

【0062】3-ヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物28)、3-オクチルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物29)、3-デカニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物30)、3-ウンデカニルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物31)、3-シクロヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物32)。

【0063】3-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラ



【0069】 $\alpha$ -オクチルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物67)、3-デカニルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物68)、3-ウンデカニルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物69)、3-シクロヘキシルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベン

【0076】3-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物103)、3-(3-ヘキセニルオキシ)-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物104)、3-ゲラニルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物105)、3,4-ジベンジルオキシ-7-(テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物106)、3-(p-メトキシベンジルオキシ)-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物107)、3,4-ジヒドロキシ-7-

【0083】3-アセトキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物147)、3-ベンゾイルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-0-アセチル- $\alpha$ -D-マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化

【0090】3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-0-

【0096】3-メトキシ-4-ヒドロキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物219)、3-エトキシ-4-ヒドロキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物220)、3-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物221)、3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物222)、3-ヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物223)、3-オクチルオキシ-4-ヒドロ

【0102】3-オクチルオキシ-4-ベンジルオキシ-7-(テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物262)、3-デカニ

【0107】3-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物297)、3-ブトキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物298)、3-ヘキシルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-

【0112】3-ヒドロキシ-4-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物331)、3-ヒドロキシ-4-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物332)、3-ヒドロキシ-4-(3-ヘキサニルオキシ)-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物333)、3-ヒドロキシ-4-ゲラニルオキシ-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物334)、3-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシ-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物335)、3-ヒドロキシ-4-(p-メトキシベンジルオキシ)-7-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物336)、3-アセトキシ-4-メトキシ-7-(テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物337)、3-アセトキシ-4-エトキシ-7-(テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物338)。



【0118】3-アセトキシ-4-エトキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物372)、3-アセトキシ-4-イソプロポキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物373)、3-アセトキシ-4-ブトキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物374)、3-アセトキシ-4-ヘキシルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物375)、3-アセトキシ-4-オクチルオキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイ

【0122】3-アセトキシ-4-( $\alpha$ -メトキシベンジルオキシ)-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物410)、3-ベンゾイルオキシ-4-ヒドロキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物411)、3-ベンゾイルオキシ-4-メトキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物412)、3-ベンゾイルオキシ-4-エトキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物413)、3-ベンゾイルオキシ-4-イソプロポキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物414)、3-ベンゾイルオキシ-4-ブトキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物415)、3-ベンゾイルオキシ-4-ヘキシルオキシ-7-(テトラ- $O$ -アセチル- $\alpha$ - $D$ -マンノピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (化合物4

【0126】3-ヒドロキシ-4-(シス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物451)、3-ヒドロキシ-4-(トランス-4-メチルシクロヘキシルオキシ)-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物452)、3-ヒドロキシ-4-(3-ヘキセニルオキシ)-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物453)、3-ヒドロキシ-4-ゲラニルオキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物454)、3-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシ-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物455)、3-ヒドロキシ-4-(p-メトキシベンジルオキシ)-7-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラ

【0130】3-アセトキシ-4-メトキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物491)、3-アセトキシ-4-エトキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物492)、3-アセトキシ-4-イソプロポキシ-7-(テトラ-0-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベン

ゾピラン-2-オン(化合物493)、3-アセトキシ-4-ブトキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物494)、3-アセトキシ-4-ヘキシロキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物495)、3-アセトキシ-4-オクチロキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物496)、3-アセトキシ-4-デカニロキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物497)、3-アセトキシ-4-ウンデカニロキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物498)、3-アセトキシ-4-(3-ヘキセニロキシ)-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物499)、3-アセトキシ-4-デラニロキシ-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物500)、3-アセトキシ-4-(p-メトキシベンジルオキシ)-7-(テトラ-O-ベンゾイル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-2-オン(化合物501)

【0131】また、これらの生理学的に許容される塩も本発明に含まれる。ここでいう生理学的に許容される塩とは、例えば上記に示される化合物のアルカリ付加塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、無毒性のアミン塩等の無毒の塩が挙げられる。これは公知の方法により製造出来、これらの生理学的に許容される塩も本発明中に含まれる。

【0132】本発明化合物を有効成分とする糖尿病治療剤は、経口又は非経口投与(例えば静脈内投与、皮下投与、経皮投与又は直腸内投与等)することが出来、投与に際してはそれぞれの投与法に適した製剤形態に調製することが出来る。かかる製剤は、その用途に応じて錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、トローチ剤、舌下錠、坐剤、軟膏剤、注射剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤等の製剤形態に調製することが出来る。

【0133】これらの調製に際しては、例えばこの種の薬剤に通常使用されている無毒の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、保存剤、酸化防止剤、等張化剤、緩衝剤、コーティング剤、矯味剤、溶解補助剤、基剤、分散剤、安定化剤、着色剤等の添加剤を使用して公知の方法により製剤化することが出来る。

【0134】前記使用し得る無毒性の添加剤の具体例を以下に列挙する。賦形剤としては、でんぷん及びその誘導体(デキストリン、カルボキシメチルスターチ等)、セルロース及びその誘導体(メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、糖類(乳糖、白糖等、ブドウ糖等)、ケイ酸及びケイ酸塩類(天然ケイ酸

アルミニウム、ケイ酸マグネシウム)、炭酸塩(炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルミニウム・マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ポリオキシエチレン誘導体、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

【0135】結合剤としては、でんぷん及びその誘導体(アルファー化デンプン、デキストリン等)、セルロース及びその誘導体(エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、糖類(ブドウ糖、白糖等)、エタノール、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

【0136】崩壊剤としては、でんぷん及びその誘導体(カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ等)、セルロース及びその誘導体(カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、炭酸塩(炭酸カルシウム、炭酸水素カルシウム等)、トラガント、ゼラチン、寒天等が挙げられる。

【0137】滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸及びその塩類(軽質無水ケイ酸、天然ケイ酸アルミニウム等)、酸化チタン、リン酸水素カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、マクロゴール等が挙げられる。

【0138】保存剤としては、パラオキシ安息香酸エステル類、亜硫酸塩類(亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、リン酸塩類(リン酸ナトリウム、ポリリン酸カルシウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等)、アルコール類(クロロブタノール、ベンジルアルコール等)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸グリセリン、糖類等が挙げられる。

【0139】酸化防止剤としては、亜硫酸塩類(亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等)、ロンガリッド、エリソルビン酸、L-アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール、ブチルヒドロキシアニゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、dl-α-トコフェロール等が挙げられる。

【0140】等張化剤としては、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、デキストリン、グリセリン、ブドウ糖等が挙げられる。緩衝剤としては、炭酸ナトリウム、塩酸、ホウ酸、リン酸塩(リン酸水素ナトリウム等)等が挙げられる。

【0141】コーティング剤としては、セルロース誘導体(ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレー

ト等)、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類(ポリ-2-ビニルピリジン、ポリ-2-ビニル-5-エチルピリジン等)、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体等が挙げられる。

【0142】矯味剤としては、糖類(ブドウ糖、白糖、乳糖等)、サッカリンナトリウム、糖アルコール類等が挙げられる。溶解補助剤としては、エチレンジアミン、ニコチン酸アミド、サッカリンナトリウム、クエン酸、クエン酸塩類、安息香酸ナトリウム、石鹼類、ポリビニルピロリドン、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類、グリセリン、ポリブレングリコール、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【0143】基剤としては、脂肪類(豚脂等)、植物油(オリーブ油、ゴマ油等)、動物油、ラノリン酸、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、ベントナイト、グリセリン、グリコール油、高級アルコール類(ステアリアルアルコール、セタノール等)等が挙げられる。分散剤として、アラビアゴム、トラガント、セルロース誘導体(メチルセルロース等)、ステアリン酸ポリエステル類、セスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸アルミニウム、アルギン酸ナトリウム、ポリソルベート類、ソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。最後に安定化剤としては、亜硫酸塩類(亜硫酸水素ナトリウム等)、窒素、二酸化炭素等が挙げられる。

【0144】また、かかる製剤中における本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、一般に0.01~100重量%の濃度で含有していることが望ましい。本発明の糖尿病治療剤の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、症状の軽重、医師の判断等により広範囲に変える事が出来るが、一般に有効成分として、経口投与の場合、体重1kg当たり1日に0.01~200mg、好ましくは、0.01~50mg、より好ましくは0.05~10mg、非経口投与の場合、体重1kg当たり1日に0.01~10mg、好ましくは0.01~5mg投与することが好ましい。また、上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することが出来、患者の症状の軽重、医師の診断に応じて適宜変えることが出来る。

【0145】

【実施例】次に、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、もとより本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0146】(実施例1) マウス急性毒性試験

本実施例は、本発明化合物の安全性を確認するため行ったものである。以下に試験方法を説明する。

試験方法: マウス用胃ゾンデを用いて化合物5、108~138、215~245、322~344、442~470の各7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体の1

000及び2000mg/kgを1群5匹のマウス(ICR系雄性 体重20~25g)に強制経口投与した。経口投与後、ケージ内にて7日間飼育し、死亡動物の有無及び一般状態を観察し、観察終了時のマウスの生存率より50%致死量(LD<sub>50</sub>:mg/kg)を推定した。この結果、試験した全ての7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体のLD<sub>50</sub>は2000mg/kg以上であり、本発明化合物は極めて安全性が高いことが判明した。

【0147】(実施例2) ストレプトゾトシン糖尿病モデルによる薬効試験

本実施例は、本発明化合物の糖尿病治療作用を確認するために行った。ストレプトゾトシン糖尿病モデルは、従来より一般的に糖尿病治療薬の効力評価に用いられている病態動物モデルである(新薬開発のための動物利用集成、419-422頁、R&Dプランニング、1985年)。

【0148】以下に試験方法を説明する。6週齢の雄性SD系ラット(1群6匹)の尾静脈にストレプトゾトシンを1回投与することにより糖尿病を惹起した。本発明化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液(MC)に懸濁し、100mg/5ml/kgをストレプトゾトシン(STZ)投与の1時間前に経口投与し、その翌日より1日1回13日間連続経口投与した。最終投与の翌日に50%グルコース水溶液(10ml/kg)を経口投与し、経時的に血糖値(mg/dl)を測定(オートルイジン・ホウ酸)した。

【0149】尚、正常対照群としてSTZを投与せずに0.5%MCを投与した群、病態対照群としてSTZを投与して0.5%MCを投与した群及び陽性対照群としてSTZを投与してニコチン酸アミド(50mg/kg)を投与した群を設けた。ニコチン酸アミドはSTZ糖尿病モデルに対して有効であることが報告されている(新薬開発のための動物利用集成、419-422頁、R&Dプランニング、1985年)。

【0150】糖尿病は糖代謝能力が低下し高血糖を呈する疾患である。本実施例においてはグルコース投与1時間後に血糖値のピークを認めるが、病態対照群では最高血糖値が390mg/dlであり、正常対照群では最高血糖値は170mg/dlであった。病態対照群の最高血糖値は正常対照群のそれと比較して約2倍を示し、病態対照群では糖代謝能力の低下が認められた。本発明化合物の活性は、式1により病態対照群の血糖値に対する抑制率(%)を算出し表1に示した。

【0151】

【数1】

(式1)

抑制率(%) =  $\left[ 1 - \frac{\text{本発明化合物又は陽性対照群の最高血糖値} - \text{正常対照群の最高血糖値}}{\text{病態対照群の最高血糖値} - \text{正常対照群の最高血糖値}} \right] \times 100$

【0152】

【表1】

化合物No	抑制率 (%)	化合物No.	抑制率 (%)
化合物6	39.7	化合物383	35.6
化合物8	42.1	化合物385	39.5
化合物9	48.6	化合物386	38.2
化合物10	48.9	化合物387	34.9
化合物17	45.6	化合物443	40.3
化合物112	37.8	化合物445	38.4
化合物115	35.6	化合物446	41.9
化合物116	39.5	化合物449	39.5
化合物117	36.3	コハ酸アミド	34.0
化合物219	37.9		
化合物222	40.2		
化合物224	41.9		
化合物229	37.7		
化合物322	40.3		
化合物324	45.3		
化合物326	49.2		
化合物327	45.9		
化合物334	38.6		

【0153】表1に示すように本発明化合物は病態対照群に比較して血糖値の低下が認められ、糖代謝能力が改善されていた。本実施例により本発明化合物は糖尿病に対して有用であることが明らかである。

【0154】

(実施例4) (5%散剤)

化合物8            50mg  
乳糖                950mg

1000mg

乳鉢で、化合物8の結晶を粉碎し、それに乳糖を添加し乳棒で粉碎しながら充分混合し5%散剤とした。

【0155】

(実施例5) (5%散剤)

化合物326          50mg  
乳糖                950mg

1000mg

実施例4と同様の方法で5%散剤を製造した。

【0156】

(実施例6) (10%顆粒)

化合物10           300mg  
乳糖                2000mg  
でんぶん            670mg  
ゼラチン            30mg

3000mg

乳鉢内で、化合物10を等量のでんぶんと混合粉碎した。これに乳糖、でんぶんの残分を加え混合した。別にゼラチン30mgに精製水1mlを加えて、加熱溶解し冷後かき混ぜながらこれにエタノール1mlを加えゼラチン液としたものを調製し先の混合物にゼラチン液を添加練合し造粒した後、乾燥して整粒した。

【0157】

(実施例7) (10%顆粒)

化合物326          300mg  
乳糖                2000mg  
でんぶん            670mg  
ゼラチン            30mg

3000mg

実施例6と同様の方法で10%顆粒を製造した。

【0158】

## (実施例8) (5mg錠)

化合物10	5mg
乳糖	62mg
でんぶん	30mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

100mg/錠

乳鉢内で上記配合の20倍量の化合物を用いて5mg錠剤の製造をした。100mgの化合物10の結晶を粉碎し、それに乳糖及びでんぶんを加え混合した。10%でんぶんのりをこの配合体に加え練合し造粒した。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し常法により打錠した。

## (実施例10) (20mg錠)

化合物445	20mg
6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖	75mg
ステアリン酸タルク	2mg
バレイショデンプン	3mg

上記記載の10倍量を用いて、20mg錠剤を製造した。すなわち、ヒドロキシプロピルセルロース6gを適量のエタノールに溶解し、これに乳糖94gを添加して練合した。少し乾燥した後、60号ふるいにて整粒し、6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖とした。またステアリン酸マグネシウムとタルクを1:4の割合で混合

## (実施例11) (20mg錠)

化合物112	20mg
6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖	75mg
ステアリン酸タルク	2mg
バレイショデンプン	3mg

実施例10と同様の方法で20mg錠を製造した。

## 【0162】

## (実施例12) (25mg錠)

化合物117	25mg
乳糖	122mg
カルボキシメチルスターチ	50mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

200mg/錠

乳鉢内で上記化合物の各々10倍量を用いて25mg錠剤を製造した。すなわち、乳鉢内で250mgの化合物117の結晶を粉碎し、それに乳糖を加えながら充分混合した。カルボキシメチルスターチに適量の精製水を加え、上記の混合物に添加練合し造粒した。乾燥後、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、常法により

## 【0159】

## (実施例9) (5mg錠)

化合物443	5mg
乳糖	62mg
でんぶん	30mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

100mg/錠

実施例8と同様の方法で5mg錠を製造した。

## 【0160】

100mg/錠

ステアリン酸タルクとした。化合物444、6%ヒドロキシプロピルセルロース乳糖、ステアリン酸タルク、バレイショデンプンをよく混合し、常法により打錠した。

## 【0161】

100mg/錠

打錠した。

## 【0163】

## (実施例13) (25mg錠)

化合物219	25mg
乳糖	122mg
カルボキシメチルスターチ	50mg
タルク	2mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

200mg/錠

実施例12と同様の方法で25mg錠を製造した。

## 【0164】



## (実施例14) (10mgカプセル剤)

化合物326	300mg
乳糖	2000mg
でんぶん	670mg
ゼラチン	30mg

3000mg

実施例6と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒100mgづつをカプセルに充填した。

【0165】

## (実施例15) (10mgカプセル剤)

化合物116	300mg
乳糖	2000mg
でんぶん	670mg
ゼラチン	30mg

3000mg

実施例6と同様の方法で顆粒を製造し、該顆粒100mgづつをカプセルに充填した。

【0166】

## (実施例16) (0.1%注射剤)

化合物9 (Na塩)	10mg
ポリエチレングリコール400	3ml
ポリソルベート80	0.01ml
注射用蒸留水	全量が10mlとなるように加えた。

10ml

ポリエチレングリコール400とポリソルベート80の混合液に化合物3を溶解し、これに注射用蒸留水を徐々に加え全量を10mlとし、無菌的にアンプルに充填した。

【0167】

【発明の効果】本発明は、7-グリコシロキシベンゾピラン誘導体及びその生理学的に許容される塩を有効成分とする優れた糖代謝能改善作用を有する、安全性に優れた糖尿病治療剤を提供できる。